

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N° 9

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BRIAND Marcel

né le 31 Mars 1945 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

1970

Apport d'une molécule originale anti-inflammatoire non cortisonique
dans le traitement de l'asthme

LE FENSPIRIDE

Étude pharmacologique, biologique et clinique

Président : Monsieur le Professeur MÉNARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BRIAND Marcel

né le 31 Mars 1945 à ANGERS (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

Apport d'une molécule originale anti-inflammatoire non cortisonique
dans le traitement de l'asthme

LE FENSPIRIDE

Étude pharmacologique, biologique et clinique

Président : Monsieur le Professeur MENARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

N°

ANNEE 1917

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée par



par

Monsieur

Monsieur

Monsieur

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d' ANGERS

DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE d' ANGERS : M. R. ROUCHY

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

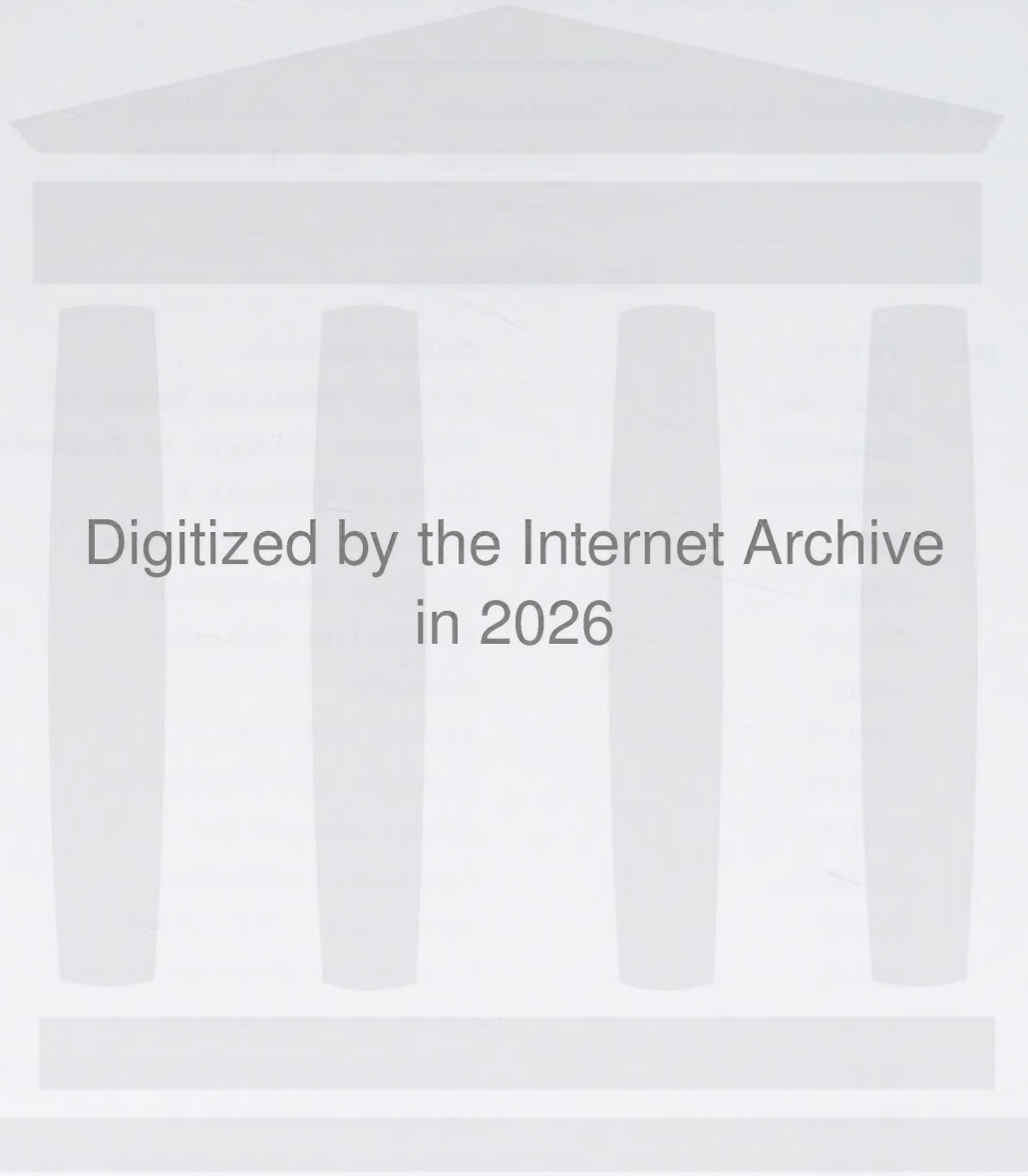
MM. DAVID, ROUSSEAU, AMSLER.

Le Président du Conseil Transitoire : M. JC. RENIER

Assesseur : M. H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0017

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE.

M.M.	HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
	PARSY	O. R. L.
	PERTUS	Urologie
	ROGNON	Chirurgie Générale

III - A G R E G E S

M.M.	GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
	TESTARD	Pédiatrie
	THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M.	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BAILLY	Physique
Mme	CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M.	CARON	Electroradiologie
	COULLAUD	Physiologie
	FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
	JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Melles	PRELOT	Zoologie
	QUERO	Microbiologie
M.	TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEU

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A MES FRERES et SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

Avec toute mon affection

je leur dédie cette thèse.

A MA F E M M E

A MES E N F A N T S

En témoignage de notre amour.

A MES AMIS

et

AMIS D'AMIS

leur attachement m'est cher.

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur MENARD

Chef de service d'ALLERGOLOGIE

Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de Médecine sociale,
Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu l'honneur de travailler
dans son service où il nous a toujours
témoigné la plus grande bienveillance.

Nous avons pu bénéficier de son ensei-
gnement remarquable.

Nous sommes heureux de lui exprimer
notre déférente gratitude et nous le
remercions vivement du très grand hon-
neur qu'il nous fait en acceptant de
présider ce jury.

A Monsieur le Professeur OURY
Professeur de Clinique PNEUMOPHTISIOLOGIQUE
Médecin des Hôpitaux

Qui nous fait l'honneur d'être notre
juge.

Nous lui exprimons avec notre profond
respect nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur FRESNEAU
Maître de Conférences Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Qui nous fait l'honneur d'être notre
juge.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'enseignement à la fois médical et humain que nous avons reçu auprès de lui et qui nous a profondément marqué.

A Monsieur le Professeur COULLAUD
Maître de Conférences Agrégé de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux.

Qui nous fait l'honneur d'accepter
de faire partie de notre jury.

Il nous a initié à la physiologie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
gratitude et de notre respect.

A Monsieur le Docteur SABBABH

Chef de Clinique Assistant - Service d'Allergologie.

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Qui a participé pour une grande part
à la réalisation de ce travail.

Qui nous a toujours prodigué ses con-
seils et encouragements avec bienveil-
lance.

Qu'il trouve ici l'expression de nos
vifs remerciements.

Au personnel du Laboratoire
du Service d'Allergologie

Qui nous a aidé à la réalisation
technique de ce travail.

A NOS MAITRES dans les HOPITAUX

- STAGES Monsieur le Professeur PERREAU
 Monsieur le Professeur NAULLEAU
 Monsieur le Professeur GOYER

- EXTERNAT Monsieur le Professeur PERREAU
 Monsieur le Docteur BONHOMME
 Monsieur le Professeur DELAITRE
 Monsieur le Professeur FRESNEAU
 Monsieur le Professeur RENIER
 Monsieur le Professeur MENARD
 Monsieur le Docteur HECK

Avec notre profond respect.

APPORT d'une MOLECULE ORIGINALE
ANTI-INFLAMMATOIRE non CORTISONIQUE
dans le TRAITEMENT de l'ASTHME

- LE FENSPIRIDE -

Etude Pharmacologique , Biologique , Clinique .

S O M M A I R E

=====

	<u>Pages</u>
I - AVANT PROPOS	1
II - INTRODUCTION	6
III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE	9
IV - ETUDE BIOLOGIQUE	26
V - ETUDE CLINIQUE	35
VI - CONCLUSIONS	58
VII - BIBLIOGRAPHIE	62

AVANT - PROPOS

Pour le Professeur PASTEUR VALERY RADOT, 80 % des asthmes sont allergiques ; pour le Professeur TURIAP 15 % seulement. Pour notre part, dans le Service d'Allergologie du Professeur MENARD, nous retenons le chiffre moyen de 60 %, sans doute du fait du recrutement spécialisé des malades.

Quoi qu'il en soit, tous les auteurs s'accordent à distinguer en fonction de l'âge , des données physiopathologiques et des applications thérapeutiques qui en résultent, deux types d'asthme :

- l'asthme du sujet jeune,
- l'asthme du sujet plus âgé après la quarantaine.

Dans l'asthme du sujet jeune, l'hypersensibilité représente dans 95 % des cas, la seule étiologie ou du moins l'étiologie dominante et le traitement spécifique (évitement de l'allergène, désensibilisation) donne des résultats satisfaisants dans la majorité des cas.

A l'opposé, dans l'asthme du sujet plus âgé après la quarantaine, l'étiologie allergique est beaucoup moins fréquente. De plus, l'hypersensibilité, lorsqu'elle est établie, ne constitue qu'un des éléments d'un ensemble polyétiologique dans lequel l'importance de chacun des facteurs, spécifique ou aspécifique, est essentiellement

variable d'un asthmatique à l'autre, voire chez le même asthmatique au cours de l'évolution. C'est pourquoi une thérapeutique, devant tenir compte de la responsabilité de ces différents facteurs, ne peut être simple. De nombreuses médications ont été utilisées dans ce but et seule, jusqu'alors, la corticothérapie a donné des résultats constants.

Si l'efficacité des corticoïdes dans le traitement de la maladie asthmatique est désormais bien connue, bien connus également sont les inconvénients d'un tel traitement : certains risques, tels l'apparition d'un syndrome de rétention sodée, d'œdème aigu pulmonaire ou d'hypertension artérielle, les troubles psychiques, les perturbations du métabolisme glucidique, apparaissent aujourd'hui limités ; le risque infectieux et tuberculeux peut avec un peu de prudence être évité ; l'atrophie surrénalienne irréversible est exceptionnelle ; par contre nous n'insisterons jamais trop sur les risques digestifs et osseux et nous citerons pour exemple les quinze cas de fractures du rachis publiés par CHARPIN et ses Collaborateurs, sur un total de 350 traitements cortisoniques au long cours, ce qui donne une proportion de 4,2 %.

La fréquence des contre-indications, la multiplicité des incidents et accidents perthérapeutiques devraient limiter l'usage de la corticothérapie au long cours à des indications d'exception.

Il y a quelques mois, le dossier de l'asthme s'est à nouveau ouvert sur de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, HALPERN évoquant l'asthme comme manifestation clinique liée à plusieurs facteurs immunologiques (hypersensibilité humorale, hypersensibilité cellulaire, phénomène d'Arthus et autoimmunité) a préconisé l'utilisation des drogues immunodépressives dans le traitement de l'asthme.

Les premiers essais thérapeutiques furent effectués par DUBOIS de MONTREYNAUD à Reims. Cette étude portait sur 13 asthma-

tiques âgés de 26 à 60 ans. L'ancienneté de l'asthme variait entre 1 et 30 ans. Il s'agissait dans tous les cas d'asthme par hypersensibilité cellulaire :

- bactérienne : 5 cas.
- bactérienne et insuffisance respiratoire : 3 cas,
- bactérienne et médicamenteuse : 1 cas,
- médicamenteuse : 3 cas .

Les résultats furent les suivants :

- . pour 11 de ces malades, disparition complète des crises après six semaines à six mois de traitement ,
- . pour 7 sujets : sevrage complet des corticoïdes après un an de traitement ,
- . réduction de la corticothérapie dans 4 cas.

Aux huitièmes Journées de la Société française d'Allergie à Nancy en Mai 1969, HALPERN et HAZARD, rapportant leur expérience, confirmaient ces résultats.

A ces mêmes journées, nous avons également présenté les observations de trois de nos asthmatiques traités par les immunodépresseurs :

- disparition des crises en un mois grâce au seul traitement immunodépresseur dans deux cas ,
- dégression de la Triamcortisone de 12 mg par jour à 2 mg par jour sans réapparition des crises dans le troisième cas.

Toutefois, la toxicité des immunodépresseurs vis-à-vis de certaines lignées sanguines, les risques infectieux et génétiques qu'ils engendrent, limitent considérablement les indications d'un tel traitement.

C'est pourquoi l'apport d'une médication anti-inflammatoire non cortisonique immunodépressive, d'une innocuité certaine, tant hématologique que génétique, nous semble du plus haut intérêt.

INTRODUCTION

Le FENSPIRIDE ou chlorhydrate de phénétyl-8 oxa-1 diaza 3,8 spiro (4,5) décanone-2 est une molécule originale de la série des spirodécane.

Nos premiers essais cliniques dans le cadre de l'expérimentation de ce produit ont porté sur certains cas bien particuliers d'accès paroxystiques et en majorité, d'états de mal asthmatique où la corticothérapie s'était révélée inopérante ou insuffisante.

La constatation de résultats excellents nous incita à orienter notre travail dans trois directions :

- Pharmacologique : recherche in vivo d'un effet compétitif vis-à-vis de certains médiateurs chimiques, en particulier l'Histamine et la Sérotonine, et d'une éventuelle protection antianaphylactique.
- Biologique : l'efficacité de ce produit était telle, que nous nous sommes demandé si l'action anti-inflammatoire n'était pas liée, comme pour les corticoïdes, à une immunodépression ayant pour effet une frénation de la formation des anticorps sensibilisants. Cette recherche a été effectuée in vitro par le test de transformation lymphoblastique.

- Clinique : nous avons poursuivi notre expérimentation dans les accès paroxystiques et l'avons complétée par une étude du traitement de fond de l'asthme à l'aide de cette médication.

Au cours de ce travail, nous essaierons de dégager d'une part les indications de ce produit et d'analyser d'autre part les causes des échecs.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1. - RECHERCHE d'une PROTECTION ANTIHISTAMINIQUE et ANTISÉROTONIQUE

Ce produit nous étant présenté comme un antimédia-
teur chimique, nous avons étudié, par des méthodes in vivo chez l'ani-
mal, son pouvoir antihistaminique et antisérotonique.

a) PROTOCOLE de l'EXPERIMENTATION

- Deux lots de quatre et trois cobayes, d'un poids moyen de 500 gr. ont été respectivement testés trois jours consécutifs sous aérosol de bichlorhydrate d'histamine à 1,5‰ et de sérotonine à 2‰ ; les animaux ont été laissés sous la cloche jusqu'à ce qu'après le bronchospasme ils s'effondrent. On a mesuré pour chaque animal le temps de chute, temps écoulé entre la mise en route de l'aérosol et la chute du cobaye (toujours inférieur à 300 secondes). Nous attachons, pour des raisons d'objectivité, une valeur plus grande au temps de chute qu'au délai d'apparition du bronchospasme.

Les temps de chute du test mesurés pour les deux lots de cobayes figurent aux tableaux 1 et 2.

Le temps de chute du test retenu pour chaque animal, a été le plus long au cours des trois épreuves (exemple : 2'20" pour le cobaye 84-32).

Les animaux ont ingéré chacun 40 mg de *Fenspiride*, puis ils ont été soumis respectivement à des aérosols de bichlorhydrate d'histamine à 1,5‰ pour le premier lot , de sérotonine à 2 ‰ pour le second lot : 30 minutes, 2 heures, 5 heures, 8 heures, 24 heures et 26 heures après l'ingestion du produit. Les résultats sont consignés dans les tableaux 3 et 4.

COBAYES	1ère EPREUVE	2ème EPREUVE	3ème épreuve
84-32	2'10"	2'20"	2'
84-33	2'40"	2'10"	2'20"
84-38	1'40"	1'30"	2'
84-40	1'50"	2'	1'30"

TABLEAU 1

Premier lot : Aérosols d'Histamine

Temps de chute du Test.

COBAYES	1ère EPREUVE	2ème EPREUVE	3ème EPREUVE
84-31	4'	3'40"	3'30"
84-40	2'20"	2'10"	2'30"
84-44	1'30"	2'	1'50"

TABLEAU 2

Deuxième lot : Aérosols de Sérotonine

Temps de chute du Test

COBAYES	30'	2 heures	5 heures	8 heures	24 heures	26 heures
84-32	Rien à 15'	Rien à 15'	chute 9'	Gêne à 15'	chute 3'30"	-----
84-33	chute 5'20"	Rien à 15'	Rien à 15'	Rien à 15'	chute 5'	chute 5'
84-38	Rien à 15'	Rien à 15'	Gêne à 15'	Chute 11'	Chute 3'	Chute 1'50"
84-40	Rien à 15'	Rien à 15'	Chute 9'30"	Chute 6'	Chute 1'	-----

TABLEAU 3

Premier lot . Temps de chute de 1^{re} épreuve
après Aérosols d'HISTAMINE

COBAYES	30'	2 heures	4 heures	6 heures	8 heures	24 heures
84-31	Gêne à 15'	Rien à 15'	Gêne à 15'	Gêne à 15'	Gêne à 15'	Chute 3'
84-40	Rien à 15'	Gêne à 15'	Gêne à 15'	Gêne à 15'	Gêne à 15'	Chute 3'
84-44	Rien à 15'	Rien à 15'	Gêne à 15'	chute 8'	chute 8'	Chute à 1'50"

TABLEAU 4

Deuxième lot . Temps de chute de l'épreuve

après aérosols de SEROTONINE

La protection est calculée selon l'équation de Benda et Urquía :

$$\text{taux de protection} : \frac{M_2 - M_1}{900 - M_1} \times 100$$

M_1 = temps de chute du test

M_2 = temps de chute de l'épreuve

Dans ces conditions on considère la protection comme :

- certaine entre 70 et 100 %
- faible entre 40 et 70 %
- ébauchée entre 10 et 40 %
- nulle inférieure à 10 %

Les valeurs du taux de protection en fonction du temps, calculées par cette méthode à partir des tableaux 1 et 3 pour la protection antihistaminique, 2 et 4 pour la protection antiséro-tonique, sont rapportées dans les tableaux 5 et 6 et schématisées par les courbes X et Y.

COBAYES	30'	2 heures	5 heures	8 heures	24 heures	26 heures
84-32	100 %	100 %	53 %	100 %	9 %	0
84-33	22 %	100 %	100 %	100 %	45 %	45 %
84-35	100 %	100 %	100 %	69 %	7,8 %	0
84 - 40	100 %	100 %	58 %	30 %	0	0

TABLEAU 5

Premier lot : Taux de protection ANTIHISTAMINIQUE

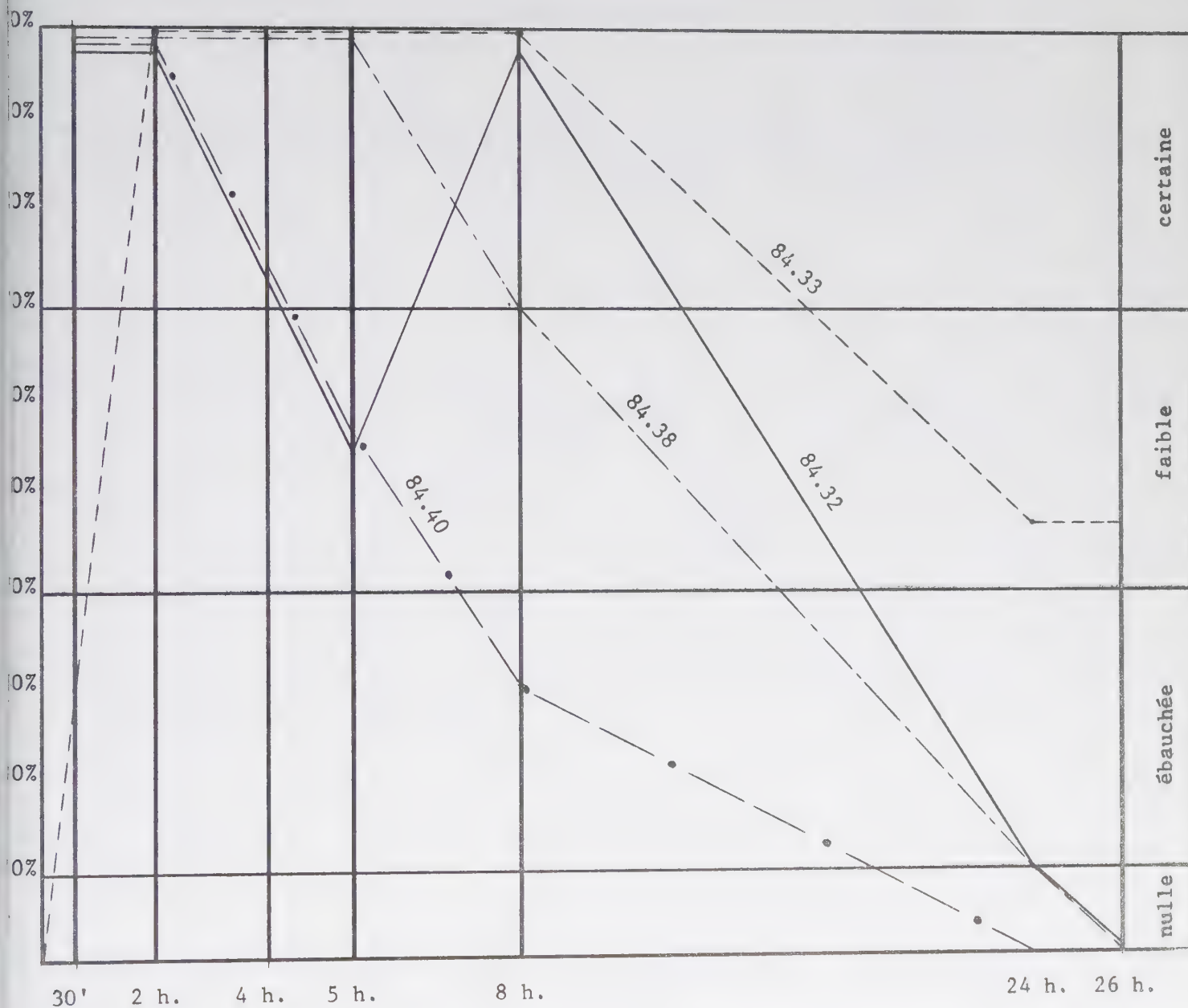
COBAYES	30'	2 heures	4 heures	6 heures	8 heures	24 heures
84-31	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	0
84-40	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	4 %
84-44	100 %	100 %	100 %	38 %	36 %	0

TABLEAU 6

Deuxième lot : Taux de protection ANTISEROTONIQUE

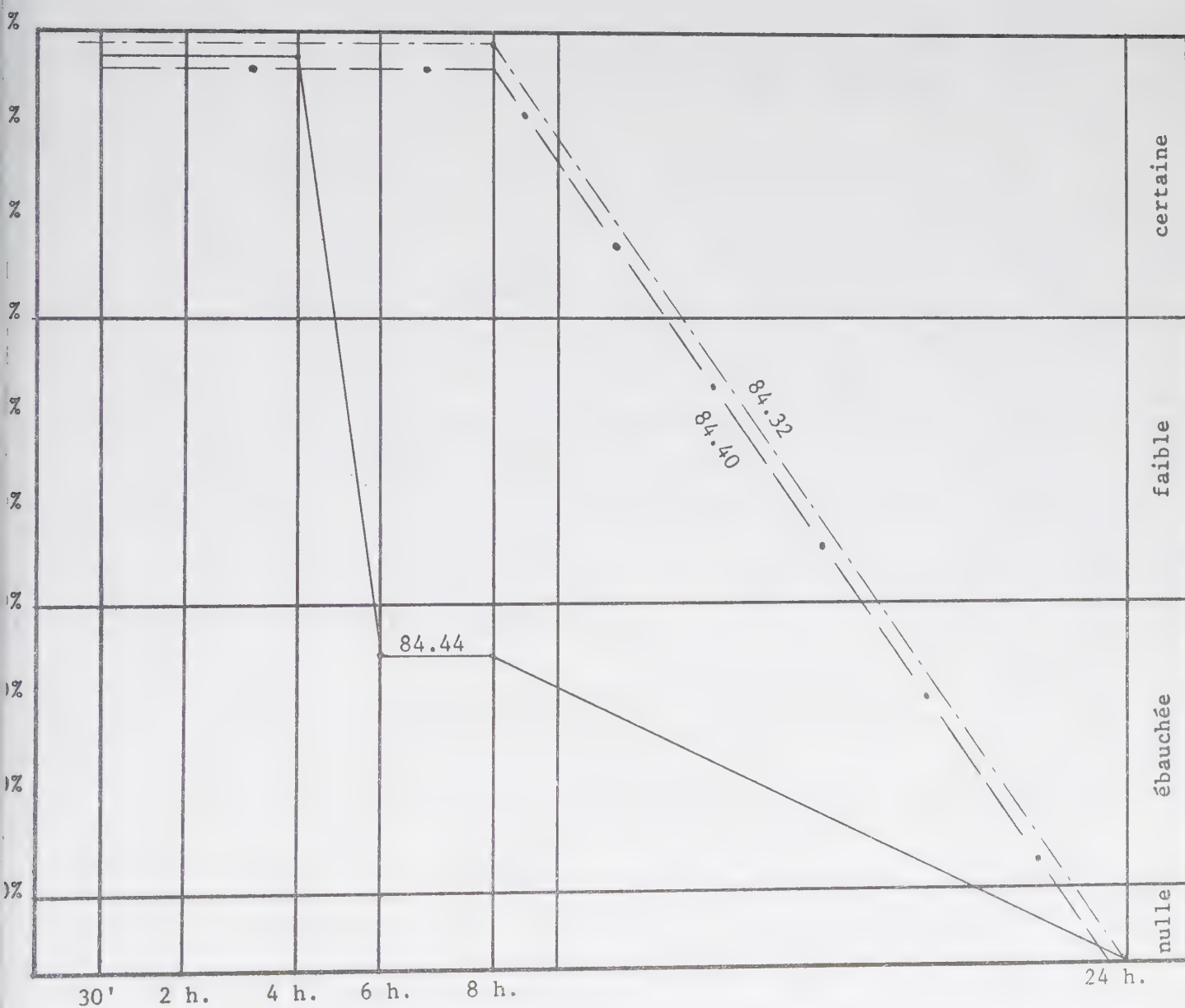
COURBE X

Taux de protection antihistaminique
en fonction du temps



COURBE Y

Taux de protection antisérotonique
en fonction du temps.



b) INTERPRETATION DES RESULTATS

1°/ Pour le premier lot de quatre cobayes :

La protection antihistaminique commence 30' après l'ingestion de FESNPIRIDE (une heure pour un des animaux). Elle se poursuit huit heures pour trois d'entre eux, mais avec des variations.

- 84-32 est protégé tout d'abord pendant quatre heures, vers la 5ème heure la protection devient faible ; à partir de la 7ème heure elle redevient excellente jusqu'à la 8ème heure. Ce phénomène a déjà été constaté au cours d'autres expérimentations animales sans qu'on puisse l'expliquer. Ce fait a été noté par le Professeur MENARD et G. HALLOT-BOYER au cours de l'étude du Clémizole Pénicilline.
- 84-35 est protégé huit heures, alors que la protection du cobaye 84-33 dépasse huit heures.
- Seul le cobaye 84-40 n'est protégé que quatre heures.

Au total, l'action antihistaminique du FENSPIRIDE est excellente pour tous les animaux ; comparée à celle d'un antihistaminique connu et couramment utilisé, l'Actidilon : sur cinq cobayes soumis aux mêmes conditions expérimentales, trois sont protégés pendant cinq heures, quatre pendant quatre heures. Avec le SCH 10649 (Idulian) la protection est en moyenne de douze heures.

2°/ Pour le second lot de trois cobayes

La protection antisérotonique dure plus de huit heures pour les cobayes 84-31 et 84-40, pendant quatre heures pour le cobaye 84-44. Ce dernier reste faiblement protégé entre la 5ème et la 7ème heure.

La protection antisérotonique est donc certaine pour tous les animaux. Le *FENSPIRIDE* est, à notre connaissance, le produit qui offre la durée de protection antisérotonique la plus élevée.

RECHERCHE d'une ACTION ANTIANAPHYLACTIQUE

=====

1/ - Protocole de l'expérimentation :

Quatre cobayes d'un poids moyen de 500 gr. ont été sensibilisés à l'ovalbumine.

Vingt et un jour après, deux des cobayes ont ingéré chacun 40 mg de FENSPIRIDE , les deux autres constituant les témoins.

Deux heures après les quatre animaux ont reçu une injection intracardiaque d'ovalbumine à 0,5 mg/ml.

2/ - Résultats

Parmi les animaux témoins, l'un est gêné, l'autre fait un choc anaphylactique et meurt.

Les deux cobayes ayant ingéré 40 mg de FENSPIRIDE n'ont présenté aucune réaction.

Cette étude sommaire permet de conclure à une protection antianaphylactique valable.

Une étude comparable du triester acétique de l'olé-andomycine a montré que cet antibiotique est doué d'une action anti-anaphylactique superposable à celle de la méthylprednisolone. L'activité antianaphylactique de cette substance semble liée à une action antiinflammatoire et non antihistaminique, puisqu'elle n'interdit pas le bronchospasme chez l'animal.

Le test de l'oedème de la patte du rat effectué par le Service de Recherche des Laboratoires Servier, confirme par ailleurs cette action antiinflammatoire.

Quelques faits cliniques viennent illustrer ces données expérimentales :

quatre malades atteints d'un eczéma (atopique dans deux cas) ont été traités en période de poussée par le *FENSPIRIDE* à raison de 160 mg à 240 mg quotidiens, la liquidation des lésions cutanées fut totale après quinze jours de traitement.

Ces résultats sont identiques à ceux obtenus avec la corticothérapie.

CONCLUSION

=====

Grâce à ses propriétés antihistaminique , antisérotonique et antianaphylactique , le *FENSPIRIDE* peut être utilisé dans le traitement des affections liées à une hypersensibilité humorale avec réagines (urticaire - Oedème de Quincke) ou avec anticorps anaphylactiques (protection contre les chocs médicamenteux).

ETUDE BIOLOGIQUE

L'action immunodépressive du *FENSPIRIDE* a été recherchée in vitro par le test de transformation lymphoblastique.

PRINCIPE de la METHODE

Des cultures de lymphocytes de sujets sensibilisés , dans la majorité des cas aux médicaments , sont mises en présence de l'antigène responsable. Il en résulte une transformation lymphoblastique importante , alors que dans les cultures sans antigène, cette transformation reste , dans la plupart des cas , inférieure à 2 % sauf dans cinq cas sur dix-neuf.

Ce pourcentage élevé de blastes dans les cultures sans antigène, chez ces cinq sujets, est un phénomène que nous avons observé fréquemment lorsque les malades subissent leur test de transformation lymphoblastique dans les suites immédiates de leur accident clinique. DORIS et EVANS ont également signalé deux cas dans " The Journal of allergy " en 1967.

L'introduction d'un médicament antigénique dans l'organisme , et ce fut le cas pour nos cinq sujets , semble déterminer une transformation blastique in vivo qui se poursuit in vitro.

Quoi qu'il en soit , l'apport in vitro de l'antigène dans les cultures entraîne une transformation blastique beaucoup plus importante.

L'adjonction d'un immunodépresseur dans les cultures de lymphocytes, en présence de l'antigène, détermine une inhibition très nette de la transformation blastique obtenue avec cet allergène seul.

Trois sortes d'immunodépresseurs connus ont servi de base à cette étude :

- 1'Hydrocortisone
- 1'Azathioprine (Imuran)
- 1e Chlorambucil (chloraminophène)

Neuf sujets ont fait l'objet d'un test de transformation lymphoblastique .

- les cultures sans antigène donnent une transformation blastique inférieure à 2% sauf dans un cas.
- Les cultures en présence de l'antigène entraînent une transformation de cytes en blastes beaucoup plus élevée, au moins quatre fois supérieure. Le pourcentage de blastes a varié entre 2.2 % et 61,8 % alors que le pourcentage dans les cultures sans antigène a été respectivement 0,7 % et 5,7 %.
- L'apport in vitro de l'immunodépresseur dans les cultures sans antigène, freine considérablement la transformation blastique, en particulier l'Azathioprine. Le pourcentage de blastes a été :

- . Parfois diminué de moitié, comme ce fut le cas pour notre malade sensibilisé à la Méliatine :

Méliatine 34,8 %

Méliatine + Immunod ... 17,2 %

- . Voire inhibé presque complètement lorsqu'on a utilisé l'azathioprine :

Aspirine 27.6 %

Aspirine + Azathioprine 3,4 %

Ces résultats sont consignés dans le TABLEAU 7

TABEAU 7

Immunodépresseur dose	ANTIGENES	Pourcentage de blastes dans les Cultures de Lymphocytes		
		Sans antigène	Avec antigène	Antigène + Immunodépresseur
Hydrocortisone 2,5 mg	MELITINE	1.4 %	34.8 %	17.2 %
	ASPIRINE	0.7 %	2.2 %	1.7 %
	CHLOROMYCETINE	1.4 %	8.8 %	3.1 %
Azathioprine 5 µ g	ASPIRINE	0.9 %	27.6 %	3.4 %
	LUGOL	0.6 %	51.2 %	21 %
	PENICILLINE G	0.5 %	22 %	6.5 %
	OXACILLINE	5.7 %	61.8 %	25.2 %
Chlorambucil 5 µ g	ASPIRINE	0.6 %	16.1 %	10.5 %
	BILOPTINE	0.8 %	3.6 %	2.3 %

Partant de ces constatations, un lot de dix sujets ayant présenté des manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse a permis la recherche in vitro de l'immunodépression du *FENSPIRIDE*.

- Dans quatre cas, la transformation blastique dans les cultures sans antigène est très élevée, ces malades ayant subi leur TTL très près de leur accident clinique. Néanmoins, l'adjonction de l'antigène dans les cultures entraîne une transformation toujours plus importante qui permet avec certitude d'affirmer la responsabilité du produit.

Seul un sujet, présentant un Oedème de Quincke à chaque absorption de Mogadon avait une transformation blastique insuffisante en présence de cet antigène :

sans antigène	0,9 %
avec Mogadon	2,4 %

Un deuxième TTL a été nécessaire pour confirmer le diagnostic de sensibilisation. Cette fois le pourcentage de blastes était nettement suffisant pour incriminer le produit :

sans antigène	2,4 %
avec Mogadon	22,6 %

- Le *FENSPIRIDE* à la concentration de 0.04 mg dans les cultures en présence de l'antigène entraîne une inhibition importante de la transformation blastique.

Il a réduit la transformation lymphoblastique de 50 % chez :

- le sujet sensibilisé à la Pénicilline G.

avec antigène 34.8 %

antigène + *Fenspiride* 17.8 %

- le sujet sensibilisé à l' Oxacilline

avec antigène 67.8 %

antigène + *Fenspiride* 33.7 %

Voire de 75 % chez :

- le sujet sensibilisé à l'aspirine

avec antigène 47.2 %

antigène + *Fenspiride* 12.8 %

Dans un cas cette inhibition a été comparable à celle de l'azathioprine, immunodépresseur couramment utilisé dans la lutte contre le rejet de greffes d'organes.

avec Lugol 43 %

Lugol + *Fenspiride* 22.9 %

Lugol + Azathioprine 23.5 %

Le Tableau n° 8 illustre ces résultats.

L'action immunodépressive du *Fenspiride* fait actuellement l'objet d'autres travaux. Les premières conclusions de BACH sur le test de la rosette in vitro semblent concorder avec ceux obtenus par le test de transformation lymphoblastique. De même LAGRUE étudie cette action dans la néphrite expérimentale du rat.

L'observation d'une de nos malades illustre cliniquement cette action immunodépressive du *Fenspiride* que nous avons pu mettre en évidence in vitro.

TABLEAU 8

F E N S P I R I D E 0,04 mg

	Pourcentage de blastes dans les cultures de lymphocytes		
	sans antigène	avec antigène	avec antigène et Fenspiride
Amidopyrine	0.9 %	28.6 %	20.6 %
Aspirine	0.5 %	47.3 %	12.8 %
Pénicilline G	1.8 %	34.8 %	17.8 %
Pénicilline	0.5 %	37.2 %	16.9 %
Pénicilline V	18.5 %	67.8 %	33.7 %
1er TTL	0.9 %	2.4 %	1.5 %
Mogadon			
2ème TTL	2.4 %	22.6 %	18.9 %
Lugol	6.7 %	43 %	avec 22.9 % Aziathioprine 23.5 %
Insuline	18.4 %	49.9 %	28.6 %
Phytohémagglutinine	1.2 %	39.6 %	15.2 %

- " Madame J. ... âgée de 45 ans, est atteinte d'un rhumatisme psoriasique évolutif très invalidant. Les thérapeutiques classiques (antipaludéens de synthèse, salicylés, sels d'or) ne lui ont apporté aucun soulagement. Seul le Chlorambucil a entraîné une amélioration certaine, mais très rapidement ce traitement a dû être réduit, puis interrompu, pour des troubles hématologiques. Le *FENSPIRIDE*, après quelques incidents d'intolérance liés à une posologie trop élevée, a eu pour effet une réduction des symptômes fonctionnels, puisque la malade a pu reprendre ses activités ménagères après un mois de traitement, et une stabilisation de l'évolution confirmée par les examens biologiques."

C O N C L U S I O N

Le *FENSPIRIDE* s'avère être un immunodépresseur spécifique très valable puisqu'il inhibe électivement nos cellules immunologiquement compétentes représentées par les petits lymphocytes (nous le verrons plus loin).

ETUDE CLINIQUE

I - INTRODUCTION

Contrastant avec la rigueur scientifique des études pharmacologiques et biologiques, l'étude clinique faisant intervenir l'élément humain, à savoir la subjectivité de l'expérimentateur et surtout le psychisme du malade, constitue le point faible de toute expérimentation thérapeutique. Seule la méthode "double aveugle" fournirait des résultats indiscutables mais dans le cas présent elle nous semble irréalisable pour des asthmatiques, l'évolution des accès étant le plus souvent imprévisible. Néanmoins, le nombre important de malades soumis à cette thérapeutique, le recul de dix mois depuis le début de l'expérimentation, l'observation de faits cliniques et biologiques indiscutables nous paraissent des arguments suffisants pour tirer des conclusions valables.

Ce travail présenté au Congrès National de la Société Américaine de Pharmacologie et de Thérapeutique à Pittsburgh en Août 1969 a retenu l'attention de certains chercheurs américains qui ont repris l'étude expérimentale et clinique de ce produit. Les premières données de l'expérimentation pharmacologique et biologique confirment nos résultats. L'expérimentation clinique est actuellement en cours.

II - PROTOCOLE de 1^{re} EXPERIMENTATION CLINIQUE

Notre essai thérapeutique a porté sur quatre-vingt-trois asthmatiques se répartissant selon le sexe en :

hommes : 37

femmes : 46

En fonction de l'âge, nous avons considéré les tranches suivantes :

de 0 à 9 ans	2 sujets
de 10 à 19 ans	15 "
de 20 à 29 ans	5 "
de 30 à 39 ans	14 "
de 40 à 49 ans	25 "
plus de 50 ans	22 "

Les indications du traitement par le *Fenspiride* furent :

- crise d'asthme 7 cas
- attaque d'asthme 25 cas
- état de mal asthmatique 4 cas
- asthme corticodépendant 25 cas
- asthme drogué par Σ^+ ou p Σ^- .. 11 cas
- asthme et ulcus gastroduodénal . 3 cas
- asthme drogué & corticodépendant 6 cas
- asthme et grossesse 2 cas

Les voies d'administration du produit ont été :

- buccale (comprimés dosés à 40 mg)
- parentérale .. (ampoules dosées à 40 mg)

(nous préférons aux injections intra-musculaires, les injections intra-veineuses lentes ou les perfusions dans du sérum glucosé isotonique).

- buccale et parentérale.

La posologie administrée fut en moyenne de 120 à 160 mg chez l'enfant et de 160 à 320 mg chez l'adulte, mais nous insistons bien sur le fait qu'il s'agit là d'une moyenne, la posologie variant essentiellement en fonction de la sévérité des manifestations ; c'est ainsi que deux de nos malades sont actuellement équilibrés avec 40 mg et 80 mg protidiens.

La durée du traitement varie selon les indications et nous avons divisé nos malades en deux lots.

- le premier lot regroupe trente-six sujets ayant reçu un traitement court à visée symptomatique pour des accès paroxystiques allant de la simple crise à l'état de mal asthmatique, pendant quinze jours en moyenne.
- le second lot est constitué de quarante-sept sujets qui font l'objet d'un traitement de fond à visée étiologique dont l'ancienneté varie actuellement entre un et dix mois.

Parmi les traitements associés à cette médication, nous avons retenu :

- exceptionnellement : les diurétiques et les tonicardiaques
- parfois les corticoïdes et les dérivés de la Théophylline
- toujours : les antibiotiques.

En cours de traitement, nous nous sommes attaché à dépister les accidents d'intolérance et l'éventuelle toxicité du produit à l'égard des lignées sanguines par des contrôles hématologiques répétés.

L'efficacité du produit a été jugée sur des critères :

- cliniques qui peuvent être divisés ainsi :
 - . signes fonctionnels : dyspnée, toux, expectoration .
 - . signes généraux : température
 - . signes physiques : existence éventuelle d'une cyanose périphérique, inversion du rythme respiratoire, auscultation pulmonaire minutieuse à la recherche de signes d'encombrement bronchique.
 - . signes évolutifs : fréquence et intensité des crises.
- biologiques : VS, DEP ou VEMS.
- thérapeutiques : réduction ou arrêt des thérapeutiques habituellement prises par le malade qu'il s'agisse de corticoïdes ou de dérivés de la Théophylline.

Dans ces conditions, on considère le résultat comme :

- ... excellent : lorsqu'on assiste en cours de traitement à la disparition des accidents cliniques et à l'arrêt de toute thérapeutique associée.
- ... bon : si les crises deviennent moins fréquentes et moins intenses ou si la corticothérapie a pu être valablement réduite.
- ... nul : quand aucune amélioration clinique n'est à noter ou que la réduction de la corticothérapie échoue.
- ... ininterprétable : un contrôle clinique ou thérapeutique valable n'a pu être exercé.

III - R E S U L T A T S

Dans l'exposé des résultats, nous considérerons successivement les deux lots de malades que nous avons définis précédemment en fonction du type de traitement.

- Pour les malades du premier lot, qui ont reçu un traitement de courte durée à titre symptomatique, les résultats globaux sont consignés dans le tableau n° 9.

Sur sept sujets admis dans le Service en crise d'asthme sévère au cours d'un traitement de désensibilisation spécifique, cinq d'entre eux ont vu leur crise céder rapidement dès les premières heures de traitement. La prise orale de *FENSPIRIDE* a fait disparaître les signes fonctionnels (dyspnée, toux, expectoration) et les signes physiques d'examen.

Nous en voulons pour preuve l'observation du jeune :

- " P.... V. ... âgé de sept ans, qui présentait lors de son admission à huit heures du matin un état de prostration, une dyspnée impressionnante avec tirage sus sternal, cyanose des extrémités,

A onze heures, l'enfant bien coloré respirant sans difficulté, jouait sur son lit et l'auscultation ne révélait plus aucune sibilance" .

L'action sur la toux peut être illustrée par l'observation suivante :

- " B... F. est désensibilisée sans succès pour une trachéite spasmodique : l'institution d'un traitement associant *FENSPIRIDE* et anti-infectieux a permis une sédation rapide et complète des crises" .

Un d'entre eux a été amélioré : les signes fonctionnels et physiques ne se sont amendés qu'incomplètement. Seul un sujet n'a ressenti aucun soulagement.

Les résultats ont été également enregistrés sur la spirométrie. Avec le " Peak Flow Meter ", on a pu mesurer parallèlement à l'évolution clinique, le débit expiratoire de pointe (DEP, dont la mesure se rapproche du VEMS) pendant la crise au cours du traitement. Le DEP mesuré chez cinq de ces six malades a été amélioré dans quatre cas et inchangé dans le cinquième cas.

<u>Crise</u>	<u>Traitement</u>
2, 70 1	4, 10 1
2, 40 1	3, 60 1
2, 40 1	3, 80 1
4, 20 1	5, 50 1
3, 20 1	2, 80 1

- Vingt cinq sujets atteints d'asthme sévère ont été traités lors d'une attaque par le *FENSPIRIDE*.

Nous avons l'habitude de traiter ces attaques par une perfusion de 200 à 300 mg. d'Hydrocortisone par 24 heures, trois jours consécutifs, associée à une corticothérapie orale de relai (équivalent de 30 mg. de Prednisone) , celle-ci ayant pour but d'écourter la durée des perfusions et d'empêcher toute récédive à leur arrêt.

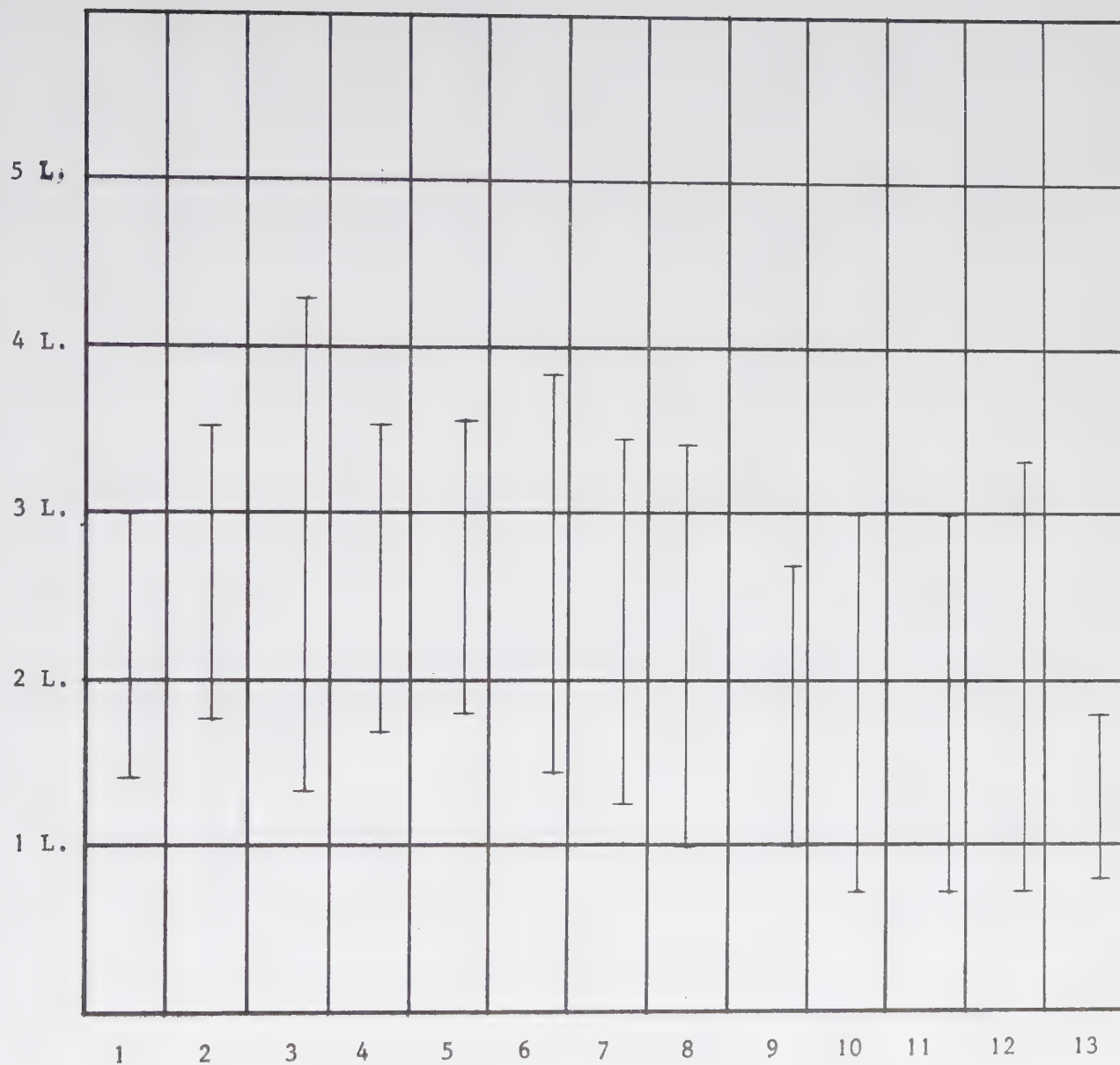
Une partie des sujets seulement a reçu ces mêmes perfusions d'Hydrocortisone, mais la corticothérapie orale de relai a été remplacée par 240 mg. de *FENSPIRIDE* . Les résultats ont été identiques et l'arrêt des perfusions dès le quatrième jour n'a pas été suivi de récédive.

Dès que nous avons eu à notre disposition du *FENSPIRIDE* injectable, la deuxième partie de nos malades a reçu une perfusion de 160 mg. de *FENSPIRIDE* par 24 heures chez l'enfant et 320 mg. par 24 heures chez l'adulte, pendant deux à trois jours associée à la même dose orale de ce produit toujours à titre de relai.

Les résultats ont été encourageants car l'amélioration était sensible dès les premières heures.

Sur ce groupe, nous avons enregistré dix-neuf résultats excellents appréciés non seulement sur la clinique, mais également par la mesure du DEP avant traitement et en cours de traitement (ces mesures n'ont pu être effectuées que chez treize de nos malades) . Les résultats transcrits numériquement ci-après sont illustrés par la courbe Z.

COURBE Z



<u>En attaque</u>	<u>En cours de traitement</u>
1,50 1	3 1.
1.80 1	3,40 1
1.40 1	4.20 1
1.70 1	3.30 1
1.80 1	3.50 1
1.50 1	3.80 1
1.20 1	3.50 1
1 1.	3.20 1
1 1.	2.50 1
0.80 1	3 1.
0.80 1	3 1.
0.80 1	3.20 1
0.80 1	1.80 1

Dans un cas l'amélioration fut certaine, mais non suffisante, imposant l'association d'une corticothérapie orale pour la régression complète de tous les signes cliniques.

L'échec de cette thérapeutique fut observé chez quatre de nos malades en attaque d'asthme où seule la corticothérapie fut efficace. Il faut noter toutefois que pour une de ces malades, la substitution progressive du FENSPIRIDE à la corticothérapie orale permit de consolider les résultats obtenus.

- L'efficacité et la rapidité d'action du FENSPIRIDE furent particulièrement enregistrées chez quatre sujets hospitalisés en état de mal asthmatique.

- " L'enfant G. ..., âgé de quatorze ans, était en état de détresse respiratoire : dyspnée extrême, tirage sus sternal, cyanose et sueurs, tension artérielle élevée avec différentielle pincée.

A son entrée le dimanche soir à 19 heures, il reçut

tout d'abord des bronchodilatateurs et des corticoïdes solubles par voie veineuse. A 20 heures son état restait alarmant posant l'indication d'une réanimation respiratoire. Il fut installé une perfusion contenant 160 mg de *FENSPIRIDE*. Deux heures après, c'est-à-dire vers 22 heures, l'état clinique s'était franchement amélioré : la dyspnée avait cessé et la cyanose disparu, tandis que la tension artérielle revenait à la normale.

Le *FENSPIRIDE* a dans ce cas évité l'intervention de la réanimation respiratoire " .

La pandémie grippale qui a sévi dans notre région au mois de décembre, a été particulièrement ressentie par quelques-uns de nos asthmatiques et dans tous les cas il s'agissait d'asthmes drogués. Qu'il nous soit permis de rappeler la sévérité, la fragilité de ces asthmes drogués puisque les thérapeutiques anti-inflammatoires et en particulier les cortisoniques ne sont efficaces qu'à des doses importantes.

En cette période critique, le *FENSPIRIDE* nous a été d'un grand secours. Voici le résumé de trois de ces observations.

- " Madame V. ... âgée de 23 ans, est admise dans le Service le 12 Décembre pour état de mal asthmatique déclenché par une grippe (hyperthermie à 39°5). A l'entrée on notait : défaillance respiratoire, cyanose, tension artérielle à 16-8, tarissement de l'expectoration .

Outre l'antibiothérapie, cette malade n'a été traitée que par *FENSPIRIDE* à raison d'une injection intraveineuse de 40 mg., voire parfois de 80 mg toutes les 30 minutes. Cinq heures après, le bronchospasme cède à la fin d'une injection, la cyanose disparaît, la tension artérielle revient à la nor-

male (12-7), l'expectoration réapparaît. Les injections furent poursuivies jusqu'à la dose totale de 480 mg. "

- " Monsieur H. ... est hospitalisé dans les mêmes conditions respiratoires que Madame V. ...

La même thérapeutique est mise en oeuvre, la régression de cet état de mal asthmatique est obtenue en quatre heures" .

- " Madame G. ... , âgée de 42 ans, présente un asthme drogué depuis dix ans. Jusqu'alors les sympathicomimétiques représentaient le seul traitement de cette malade. Le 14 Décembre, elle est hospitalisée pour état de mal gravissime. 800 mg. d'Hydrocortisone administrés en quatre heures, à raison de 100 mg intraveineux toutes les trente minutes, s'avèrent totalement inefficaces.

Le *FENSPIRIDE* est alors substitué à l'Hydrocortisone, la posologie ayant été comme pour notre première malade, de 40 mg à 80 mg. intraveineux toutes les trente minutes. L'état respiratoire est transformé, l'expectoration réapparaît, la tension artérielle passe de 24 de maxima à 20 mmHg.

Lorsque la dose totale de 480 mg. fut atteinte, nous n'avons pas osé poursuivre cette thérapeutique. L'arrêt du *FENSPIRIDE* a été suivi dans les deux heures d'une nouvelle crise dyspnéique.

La malade est alors adressée dans le Service de réanimation où elle reçoit en 12 heures, 2,2 gr. d'Hydrocortisone. L'amélioration est discrète.

Il est permis de penser que la poursuite du traitement par le *FENSPIRIDE* eût permis de juguler cet état de mal asthmatique, puisqu'une posologie supérieure fut atteinte en Service

de Réanimation pour un état de mal où la corticothérapie était contre-indiquée (ulcus gastrique); la sédation de cet état de mal ne fut obtenue qu'avec 680 mg intraveineux de *FENSPIRIDE* soit 17 ampoules, soit $\frac{1}{12}$ de la dose lethale 50.

(DL 50 = 120 mg/kg chez la souris).

Ces observations permettent de souligner la parfaite tolérance du *FENSPIRIDE*, mais également la nécessité d'adapter la posologie à la gravité de l'accès.

	Nombre de sujets traités.	Excellent	Bon	Nul	Ininter- prétable
Crise	7	5	1	1	0
Attaque	25	19 soit 76 %	1 soit 4 %	4 soit 16 %	1 soit 4 %
Etat de Mal	4	4	0	0	0
TOTAL	36	28 soit 78 %	2 soit 5 %	5 soit 14 %	1 soit 3 %

TABLEAU 9

Résultats du Traitement par le FENSPIRIDE

au cours des accès paroxystiques.

- Le second lot regroupe quarante-sept malades qui ont fait l'objet d'un traitement de fond par le *FENSPIRIDE*. Les résultats de ce traitement sont consignés dans le tableau 10.

Ces quarante-sept sujets constituant le second lot peuvent être divisés en cinq groupes répartis comme suit :

- 1er groupe : asthmes corticodépendants
- 2ème groupe : asthmes drogués par les sympathomimétiques ou les vagolytiques
- 3ème groupe : asthmes corticodépendants et drogués
- 4ème groupe : asthmes et ulcus gastroduodénal
- 5ème groupe : asthmes et grossesse.

Nous étudierons successivement les résultats obtenus dans chacune de ces indications.

Pour nos vingt-cinq asthmatiques corticodépendants, définissant le premier groupe, nous avons étudié la possibilité de substituer le *FENSPIRIDE* à la corticothérapie.

Ce sevrage complet de la corticothérapie a été réalisé chez quinze de nos vingt-cinq malades. Toutefois il faut signaler que cette substitution simple et rapide au début, invite, dès la réapparition des crises, à reprendre de loin en loin la corticothérapie. Quoi qu'il en soit on a pu opérer cette substitution totale au bout de deux à trois mois.

Un tel phénomène est désormais bien connu et couramment observé avec les immunodépresseurs.

Pour trois autres de nos malades, le sevrage n'a pu être que partiel ; la corticothérapie a pu être réduite dans des proportions considérables, jusqu'à une dose liminaire au-dessous de laquelle les crises réapparaissent .

- " B.... G. ... âgé de 17 ans, traité dans le Service depuis de nombreuses années, présente un asthme corticodépendant. Malgré la prise quotidienne de 10 mg. de Prednisone, il était fréquemment hospitalisé pour des attaques d'asthme et c'est au cours de l'une d'elle que nous le revoyons en avril 1969.

L'association de 120 mg. de *FENSPIRIDE* a permis d'une part de juguler l'attaque d'asthme en 48 heures, d'autre part de le sevrer complètement de sa corticothérapie. La réapparition des crises au bout de quinze jours nous incita à reprendre une corticothérapie discontinue, et ce garçon a été équilibré avec 160 mg. de *FENSPIRIDE* par jour et 10 mg. de Prednisone tous les 10 jours. "

- " Madame R., âgée de 39 ans, faisait une crise d'asthme à toute tentative de réduction de sa corticothérapie (30 mg. par semaine). L'adjonction quotidienne de 120 mg. de *FENSPIRIDE* a permis de réduire la Prednisone de 30 mg. à 7,5 mg. par semaine.

Dans le deuxième groupe des asthmes drogués par les sympathomimétiques ou les valogytiques, le sevrage de la drogue a été total et surtout obtenu très rapidement pour neuf malades sur onze, alors qu'il fallait auparavant huit jours en moyenne pour sevrer progressivement un asthmatique drogué par une corticothérapie dégressive. En effet, l'abus des drogues sympathicomémétiques ou vagolytiques induit chez l'asthmatique en crise une résistance considérable à toute thérapeutique voire même cortisonique. Nous avons cependant noté deux échecs chez des malades utilisant des produits contenant de l'Ephédrine à dose importante.

Le troisième groupe comprend six sujets atteints d'asthme drogué et corticodépendant. Le succès du *FENSPIRIDE* a été total. Une de nos observations illustre l'efficacité de ce produit :

- " Madame F., âgée de 48 ans, est hospitalisée en état de mal asthmatique par abus des sympathomimétiques, la corticothérapie étant devenue inefficace. Cet état de mal exige une heure après, le secours de la réanimation respiratoire (intubation et respiration assistée pendant quatre jours). Le sevrage progressif de la drogue associé à la corticothérapie a permis l'extubation. La dose minima active de corticoïdes en dehors des poussées était équivalente à 15 mg

quotidiens de Prednisone. Le *FENSPIRIDE* a permis en quinze jours le sevrage total des corticoïdes qu'elle utilisait depuis de nombreuses années. Cette malade est actuellement équilibrée depuis cinq mois avec 240 mg. de *FENSPIRIDE* chaque jour.

Nous avons réservé le quatrième groupe à trois de nos asthmatiques porteurs d'ulcus gastroduodénal, contre-indiquant la corticothérapie : l'un d'entre eux était admis en clinique chirurgicale pour syndrome perforatif. Dans les trois cas, le résultat a été excellent sur le plan respiratoire et le produit a été très bien toléré sur le plan digestif.

Dans notre cinquième groupe, nous rapportons les observations de deux femmes asthmatiques recevant du *FENSPIRIDE*, lorsque la survenue d'une grossesse nous fit interrompre le traitement.

La récurrence des crises à l'arrêt de la thérapeutique nous amena à reconsidérer le problème : l'électivité de l'action immunodépressive du *FENSPIRIDE* sur le petit lymphocyte, l'absence d'impact au niveau des acides nucléiques contrairement à certains immunodépresseurs, la négativité des tests tératogènes effectués sur l'animal par les services de recherche des Laboratoires SERVIER, alors que ces études tératogènes se révèlent positives dans certaines espèces animales pour les corticoïdes, nous autorisèrent à poursuivre le traitement sous surveillance médicale. Ces deux femmes ont maintenant accouché d'enfants normaux.

A S T H M E S	Nombre de sujets traités	Excellent	Bon	Nul	Ininter- pretable
Corticodépendants	25	15 soit 60 %	3 soit 12 %	7 soit 28 %	----
drogués	11	9 soit 82 %	----	2 soit 8 %	----
drogués et Corticodépendants	6	6	----	----	----
Ulcus Gastroduodénaux	3	3	----	----	----
Grossesse	2	2	----	----	----
TOTAL	47	35 soit 74 %	3 soit 6,5%	9 soit 19,5 %	----

TABEAU 10

Résultats des traitements au long cours par le FENSPIRIDE

IV - INDICATIONS

De l'ensemble de cette étude clinique, le FENSPIRIDE trouve son indication dans :

1°/ Les accès paroxystiques de l'asthme

Dans cette indication on préférera les injections intraveineuses directes répétées toutes les trente minutes jusqu'à la sédation complète de l'accès.

2°/ Le traitement des asthmes au long cours

On préférera ici la prise orale quotidienne de 160mg à 240 mg dans :

- les asthmes drogués par les sympathicomimétiques
- les asthmes corticodépendants
- l'association asthme et ulcus gastroduodénal
- l'association asthme et grossesse à condition toutefois que les crises soient importantes et rebelles à toute thérapeutique banale.

V - T O L E R A N C E

Sur quatre-vingt-trois sujets traités par le FENSPIRIDE nous avons relevé :

- des troubles digestifs dans trois cas.

En effet, deux de nos malades ont accusé des nausées qui cédèrent après une réduction de la posologie. La troisième souffrait de gastralgies qui persistèrent après l'interruption du traitement de FENSPIRIDE et ne cessèrent qu'après un traitement parentéral d'oxyferriscorbone sodique.

Bien qu'en dehors du cadre de notre expérimentation clinique, nous mentionnerons toutefois, un cas d'hématémèse observé par un médecin attaché du Service chez un de ses malades de clientèle privée, porteur d'un ulcus ancien, traité par le FENSPIRIDE.

- des troubles cardiovasculaires dans deux cas, caractérisés par des palpitations, sans substratum objectif clinique ni électrique, s'estompant après réduction de la posologie.

- *des troubles de la vigilance* caractérisés par une somnolence dans deux cas seulement. Mais nous savons bien que cette somnolence observée avec tous les antihistaminiques est un problème de tolérance strictement individuelle et qu'il est impossible de déterminer une posologie liminaire au delà de laquelle cet effet apparaît, puisque dans nos états de mal asthmatique où nous avons parfois atteint la dose de 480 mg. quotidiens (12 ampoules) nous n'avons jamais observé cette somnolence.

Sur le plan biologique, une surveillance rigoureuse des principales constantes sanguines en cours de traitement pour trente de nos malades n'a révélé aucune modification appréciable :

- de l'azotémie
- de la glycémie
- de l'ionogramme.

Le FENSPIRIDE n'ayant aucune parenté clinique avec les corticostéroïdes surrénaliens, le mécanisme de feed-back ne peut intervenir ; c'est pourquoi nous n'avons pas jugé nécessaire de rechercher une improbable frénation cortico-surrénalienne.

Aucune toxicité hématologique n'a jamais été observée, comme en témoignent les hémogrammes réalisés en début et en fin de traitement. Nous communiquons ici les résultats enregistrés pour les trois malades ayant reçu la posologie la plus élevée :

	Avant traitement	Après traitement
Mme V ...	GR 4.110.000	GR 3.930.000
	GB 7.000	GB 6.800
	PN 64.5	PN 72
	PE 18.5	PE 2.5
	Lym 14	Lym 22
	Mono 6	Mono 3.5
Mr H. ...	GR 4.190.000	GR 4.500.000
	GB 9.200	GB 10.400
	PN 81	PN 78.5
	PE 0	PE 0.5
	Lym 10	Lym 19.5
	Mono 9	Mono 3.5
Mme G. ...	GR 4.310.000	GR 4.400.000
	GB 11.000	GB 6.400
	PN 78.5	PN 79
	PE 0.5	PE 0.5
	Lym 17.5	Lym 15
	Mono 3	Mono 5

CONCLUSION

L'asthme devient plus fréquent , plus sévère et nécessite au cours des accès et en particulier au cours de l'état de mal des corticoïdes à doses plus importantes.

Or cette thérapeutique n'est pas dénuée de risques. C'est pourquoi l'apport d'une nouvelle molécule anti-inflammatoire non cortisonique, le *FENSPIRIDE* nous paraît des plus importants dans le traitement de l'asthme.

Notre travail a comporté :

1°/ Une étude *pharmacologique* au cours de laquelle nous avons démontré que le *FENSPIRIDE* était doué d'une triple action :

- antihistaminique
- antisérotonique
- antianaphylactique.

2°/ Une étude *biologique* : l'adjonction de 0.04 mg de ce produit dans les cultures de lymphocytes de sujets sensibilisés à entraîné une inhibition importante de la transformation lymphoblastique comparable à celle déterminée par d'autres immuno-

dépresseurs connus, tels l'Hydrocortisone, l'Azathioprine et le Chlorambucil.

3°/ Une étude *clinique* portant sur 83 asthmatiques répartis en deux groupes de 36 et 47 malades.

- Le premier groupe était constitué de malades présentant des accès paroxystiques d'asthme allant de la simple crise jusqu'à l'état de mal. Plus encore que l'administration orale, les injections intraveineuses discontinues et à doses adaptées à l'intensité de l'accès, se sont révélées d'une grande efficacité en particulier sur le bronchospasme et l'hypertension artérielle. Les résultats ont été excellents dans 78 % des cas.
- Le second groupe comprenait 47 sujets atteints d'asthme corticodépendant, drogué, corticodépendant et drogué, enfin de l'association d'asthme et de grossesse, tous traités au long cours pendant une période allant de un à dix mois.

La posologie moyenne a varié entre 160 mg et 240 mg quotidiens par voie orale. La substitution des corticoïdes a été totale dans 60 % des cas, partielle dans 12 % des cas.

L'action la plus spectaculaire fut observée dans les asthmes drogués par les sympathicomimétiques puisqu'elle a permis le sevrage de 82 % de ces asthmatiques.

Enfin, cette thérapeutique peut être utilisée chez les asthmatiques porteurs d'ulcères gastroduodénaux, puisque chez

nos trois malades elle s'est révélée efficace sur l'asthme et bien tolérée sur le plan digestif.

La survenue d'une grossesse chez une asthmatique doit faire reconsidérer le problème comme pour nos deux malades ; mais en cas de nécessité la préférence ira au *FENSPIRIDE* plus qu'aux corticoïdes.

Même à très fortes doses la tolérance s'est révélée excellente puisque sur les 83 sujets traités nous avons relevé seulement des troubles digestifs dans trois cas, des palpitations dans deux cas, de la somnolence dans deux autres cas.

L'utilisation du *FENSPIRIDE* pourrait s'étendre :

- de par son activité pharmacologique aux autres manifestations d'hypersensibilité humorale.
- de par son action immunodépressive aux manifestations autoimmunes, tels les syndromes néphrotiques, les polyarthrites rhumatoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - J. BLAMOUTIER, J.C. MOT
Apport thérapeutique nouveau dans les affections respiratoires dyspnéisantes.
... Thérapeutique BICHAT. Novembre 1969.
- 2 - J. CHARPIN, C. BOUTIN, P. ORESSER et R. LUCCIONI.
Les fractures du rachis, complication grave de la corticothérapie au cours de différents syndromes respiratoires et tout particulièrement de l'asthme.
... Acta Allergologica 1965, XX, 447-471.
- 3 - J. CHARPIN et R. LUCCIONI.
Le risque osseux chez les asthmatiques soumis à la corticothérapie au long cours.
... Médecine et hygiène - 23 Janvier 1963.
- 4 - J.M. DUBOIS de MONTREYNAUD, S. HOCHMANN, DOGO, B. MATTEI, J. CHARREIRE.
Traitement des asthmes bactériens par le Chlorambucil - 20 Observations.
... 8è journées provinciales d'allergie- Nancy 9 Mai 1969
- 5 - B. HALPERN.
Les thérapeutiques immunodépressives : structure et mécanisme d'action.
... 8è journées provinciales d'allergie - Nancy 9 Mai 1969.

- 6 - B. HALPERN, N.T. KY, G. LAGRUE, J. HAZARD, A. KLOTZ, F. LAVACQUERIE,
M. GARCELON - le traitement immunodépresseur (Chlorambucil) dans
l'asthme et les bronchopneumopathies chroniques.
... 8è journées provinciales d'allergie - Nancy 9 Mai 1969
- 7 - E. MENARD, A. SABBAAH.
Etude expérimentale sur l'action secondaire de certains
médicaments.
... Société de Médecine - ANGERS 3 Décembre 1969.
- 8 - A. PALEWSKA.
Le test de transformation lymphoblastique. Résultats
perspectives.
... Thèse de doctorat en médecine - Faculté de Médecine
d'Angers - Juin 1969.
- 9 - G. PAVIE.
Cortisone et asthmes drogués.
... Thèse de doctorat en Médecine - Faculté de Médecine
d'Angers - 1967.
- 10 - A. SABBAAH, M. BRIAND, E. MENARD.
Intérêt d'une nouvelle molécule antiinflammatoire non cor-
tisonique dans le traitement de l'asthme.
... Ouest Médical. A paraître.
- 11 - A. SABBAAH, M.F. LEROUX, M. BRIAND, E. MENARD.
Immunodépresseurs et test de transformation lymphoblas-
tique.
... 8è journées provinciales d'Allergie - 9 Mai 1969.
- 12 - A. SABBAAH, E. MENARD.
Pharmacological, biological and clinical study of a new
antiinflammatory agent : FENSPIRIDE.
... J.A.M.A. - September 15. 1969.

- 13 - A. SABBAB, E. MENARD.

Intérêt des immunodépresseurs dans le traitement de certains asthmes.

... Société de médecine - ANGERS - 3 Décembre 1969.

- 14 - A. SABBAB, E. MENARD, G. PAVIE.

L'abus des sympathicomimétiques et des vagolytiques. Ses conséquences dans les accès paroxystiques de l'asthme

... Gazette Médicale de France - Tome 75 n° 29 du
25.XI.1968

